



# ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТЕРОНА И АНТАГОНИСТА ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ МИФЕПРИСТОНА

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения, что регулирующая роль женских половых гормонов не ограничивается исключительно репродуктивной системой. В литературе хорошо описано участие половых стероидов в контроле липидного обмена, регуляции работы центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также костно-мышечного аппарата. На протяжении длительного времени работа ученых была сконцентрирована на изучении эффектов эстрадиола и его синтетических и природных аналогов. Значительно меньше данных в литературе о влиянии прогестерона и его участии в регуляции функций организма, не связанных с репродукцией напрямую. В данной работе представлены и обобщены имеющиеся данные лабораторных исследований; работ, выполненных на млекопитающих и человеке и отдельные результаты немногочисленных клинических исследований.

### БИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОГЕСТЕРОНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИстую СИСТЕМУ

Гормон прогестерон был открыт в 1934 году, и наличие рецепторов к нему в сердечно-сосудистой системе также доказано достаточно давно. В 1988 году M.D. Ingegno и коллеги продемонстрировали существование рецепторов к прогестерону в аорте, внутренних сонных артериях, коронарных артериях [32]. Рецепторы были обнаружены как в гладкомышечных клетках сосудов, так и в эндотелии. Кроме того, подтверждено наличие прогестероновых рецепторов в миокардиоцитах и способность гормона ингибировать апоптоз этих клеток, вызванный

доксирубицином [32, 42]. Так появились первые данные о протекторном эффекте прогестерона в отношении кардиомиоцитов. Более поздние исследования также подтверждают значение прогестерона для регуляции функции сердца и сосудов [56]. Эффекты прогестерона, как и большинства стероидных гормонов, могут реализовываться геномным и негеномным путем. Последний механизм влияния прогестерона до конца не установлен. Развивается негеномный эффект в пределах 10 минут от введения препарата. Полагают, что прогестерон способен блокировать высвобождение кальция из депо [57]. Данный гормон может изменять процессы реполяризации в миокарде путем модуляции синтеза оксида азота [39]. В работе K.E. Odening и соавторов показана способность прогестерона снижать риск развития полиморфной желудочковой тахикардии, а также сделан вывод о наличии у прогестерона антиаритмических свойств [45]. J.E. Salem и др. продемонстрировали способность прогестерона предотвращать удлинение интервала QT, препятствуя таким образом развитию ряда аритмий [51]. Известно, что продолжительность QT интервала у женщин в среднем на 10 мсек меньше в лютеальную фазу цикла [43], что связывают с более высоким уровнем прогестерона. Также установлено, что увеличение интервала QT более выражено в первую фазу менструального цикла [49]. У женщин после менопаузы назначение менопаузальной гормональной монотерапии эстрогенами способствует статистически значимому увеличению интервала QT, тогда как добавление прогестина нивелирует данный эффект эстрогенов [34]. J. Cheng и др. показали, что прогестерон является тем факто-



### А.С. ИСАЕВА

д. мед. н., руководитель  
отдела комплексного  
снижения риска хронических  
неинфекционных заболеваний  
ГУ «Национальный институт  
терапии имени Л.Т. Малой  
НАМН Украины»  
ORCID: 0000-0003-0515-6146

### Контакты:

Исаева Анна Сергеевна  
ГУ «Национальный институт  
терапии имени Л.Т. Малой  
НАМН Украины»  
61039, Харьков, пр. Л. Малой, 2-а  
тел. +38 (057) 370-28-18  
e-mail: info@therapy.gov.ua

ром, который может предотвращать развитие проаритмического эффекта антиаритмиков III класса [12, 13]. Удлинение интервала QT ассоциировано с риском развития аритмий [48]. A. Barshesht и коллеги также рассматривают терапию прогестероном у женщин как профилактическое вмешательство при синдроме удлиненного QT [6].

Показано также протекторное действие прогестерона при повреждении миокарда. Интересной представляется работа S. Morrissy и др., в которой авторы доказали способность прогестерона предотвращать апоптоз кардиомиоцитов, вызванный введением доксирубина [42]. H. Nakamura и коллеги связывают этот эффект прогестерона с его способностью индуцировать ген Bcl-xL и таким образом замедлять апоптоз кардиомиоцитов [44]. Выявлено, что прогестерон может регулировать калиевые и кальциевые каналы в миокарде, при этом данный эффект не связан с воздействием на геном и опосредуется через оксид азота [4, 24]. Установлена способность прогестерона повышать сердечный выброс у животных, изначально имевших дефицит половых стероидов [36]. Также на протяжении всей беременности отмечается рост сердечного выброса, коррелирующий со значительным повышением уровня прогестерона. С негеномным эффектом гормона связывают дилатацию коронарных артерий при его введении млекопитающим [41].

### АНТИМИНЕРАЛОКОРТИКОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОГЕСТЕРОНА

Предполагают, что часть эффектов прогестерона реализуется через его взаимодействие с ренин-ангиотензиновой системой, и, в первую очередь, они обусловлены антиминералокортикоидной активностью прогестерона. Следует отметить, что минералокортикоидные рецепторы связываются с кортизолом, альдостероном и прогестероном с равнозначной степенью аффинности [3]. В экспериментах на животных неоднократно была показана антиминералокортикоидная активность естественного прогестерона, тогда как его синтетические аналоги, за исключением дроспиренона, не обладают подобными свойствами [44]. Антиминералокортикоидной активностью прогестерона объясняют отсутствие задержки жидкости у женщин с нормальным уровнем прогестерона в репродуктивном периоде, тогда как снижение концентрации прогестерона в перименопаузе может приводить к появлению отеочного синдрома и частично к увеличению массы тела [42].

Показана корреляция между уровнем прогестерона и активностью ренина плазмы у женщин с синдромом поликистозных яичников [46]. Ряд авторов уделяет особое значение антиминералокортикоидной активности прогестерона. Так, у женщин в репродуктивном периоде эстрадиол стимулирует синтез ангиотензиногена, что ведет к повышению продукции альдостерона и, как следствие, к задержке натрия и воды. Полагают, что при нормальном менструальном цикле эти неблагоприятные эффекты альдостерона предотвращаются прогестероном, который конкурентно связывается с минералокортикоидными рецепторами в почках [55]. Известно, что натуральный прогестерон способен предотвращать задержку натрия/воды и развитие отеочного синдрома [8, 26]. Учитывая, что альдостерон также способствует разви-

тию фиброза в миокарде и сосудах и вызывает нарушение эндотелиальной функции, можно предположить, что прогестерон способен предотвращать и эти негативные эффекты альдостерона [1]. Протекторное действие прогестерона на эндотелий сосудов реализуется лишь при физиологических уровнях этого гормона, в отличие от сверхсильной стимуляции рецепторов эндотелия в процессе лечения синтетическими прогестинами [38]. Усиленная стимуляция рецепторов эндотелия синтетическими прогестинами приводит к изменению его функции, влияя на вазодилатацию, транспорт липидов, адгезию белков и, как следствие, на морфологическое состояние сосудистой стенки.

По всей видимости, прогестерон может оказывать разнонаправленное действие на обмен холестерина. В экспериментальной работе W. Cheng показано, что прогестерон может влиять на этерификацию холестерина и ингибировать образование пенистых клеток [14]. В то же время X. Yang и соавторы показали способность прогестерона индуцировать появление рецепторов к окисленным липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) на поверхности макрофагов и тем самым способствовать появлению пенистых клеток [58]. Способность прогестерона ингибировать синтез холестерина в культуре клеток с последующим накоплением стеролов показана в работе J.E. Metherall [40]. M.S. Brown и соавторы выявили способность прогестерона ингибировать этерификацию холестерина ЛПНП [9]. Известно, что прогестерон замедляет движение холестерина ЛПНП от лизосом в плазматической мембране и к эндоплазматическому ретикулуму [10]. Следует уточнить, что синтетические прогестины негативно влияют на обмен холестерина.

Свойство естественного прогестерона уменьшать воспаление считают важным для реализации его протекторного эффекта против ишемического/реперфузионного поражения [19]. Как эстрадиол, так и прогестерон и пролактин способны влиять на иммунный ответ и маркеры воспаления. Тем не менее, уровни гормонов, на которые следует ориентироваться, прогнозируя изменения иммунной системы при сердечно-сосудистых заболеваниях, не установлены.

### ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТЕРОНА

Влияние прогестерона на организм женщины не ограничивается сердечно-сосудистой системой. Доказано, что рецепторы к прогестерону также наличествуют в поперечнополосатой мускулатуре [58]. Установлено, что женщины, имеющие дефицит этого гормона, характеризуются снижением мышечной массы и толерантности к физической нагрузке. Данный эффект связывают как с прямым влиянием на поперечнополосатую мускулатуру, так и с изменением активности симпатической нервной системы под влиянием прогестерона [18]. Кроме того, прогестерон обладает анаболическими свойствами и способен связываться с рецепторами к тестостерону и глюкокортикоидам, что также способствует росту мышечной массы. У здоровых молодых женщин повышаются процессы синтеза белка в мышцах в лютеальную фазу и отмечается четкая связь с ростом уровня прогестерона в крови [22]. Именно прогестерон и тестостерон способствуют синтезу протеинов в поперечнополосатой мускулатуре у женщин в постменопаузе. Для эстрадиола подобный эффект показан не был [53].

Большое количество современных работ посвящено изучению влияния прогестерона на нервную ткань и функцию центральной нервной системы (ЦНС) [25, 27, 33]. Доказана способность прогестерона связываться с рецепторами к нему в ЦНС и модулировать поведение и настроение млекопитающих через геномный и негеномный пути влияния [50]. Также прогестерон может синтезироваться в самой нервной системе, поэтому он еще классифицируется как нейростероид. Кроме того, в нервной системе происходит конвертация прогестерона в его активный метаболит аллопрегнанолон. Снижение уровня аллопрегнанолон в сыворотке и спинномозговой жидкости выявлено у пациентов с депрессивными расстройствами [28]. Прогестерон в ЦНС связывается как с классическими ядерными рецепторами и мембранными рецепторами к нему, так и, после конвертации в аллопрегнанолон, с типом А рецепторов к гамма-аминомасляной кислоте [25]. Показана способность прогестерона значительно снижать повреждения головного мозга, индуцированные ишемией [30]. В экспериментальных моделях на животных показана способность прогестерона уменьшать последствия ишемического повреждения головного мозга: под влиянием этого гормона в поврежденных участках уменьшается количество апоптоза, макрофагов, активированных астроцитов, экспрессия супероксид-аниона, в результате чего снижается дальнейшая потеря функциональности [59]. Нейропротекторный эффект прогестерона показан также в работе B.D. Arbo и соавторов, которые связывают его как с прямым влиянием на нейроны, так и с воздействием на астроглию [2]. R. Guenouin и коллеги подтверждают нейропротекторные свойства прогестерона при инсульте и повреждении спинного мозга различного генеза [29]. M.J. Perez-Alvarez и др. рассматривают прогестерон и эстрадиол как нейропротекторы, не только влияющие на нейроны, но и модулирующие иммунный ответ на повреждение нервной ткани [47]. Учитывая доказательства нейропротекторного эффекта прогестерона в моделях *in vitro* и на млекопитающих, были проведены клинические испытания с целью определения возможности использования препарата в клинике. Однако если II фаза данных исследований показала хорошие результаты, то III фаза привела к не столь оптимистичным выводам. В настоящее время корректность дизайна исследования подвергается сомнению. Но, безусловно, опыт доклинических исследований диктует необходимость дальнейшего изучения нейропротекторных эффектов прогестерона [54].

### АНТАГОНИСТЫ ПРОГЕСТЕРОНА: ПОТЕНЦИАЛ И РИСКИ

Представленные данные демонстрируют, что прогестерон влияет на различные системы человеческого организма и обладает рядом протекторных эффектов. В первую очередь обращает на себя внимание его способность препятствовать развитию аритмий. Наибольшее значение приобретает свойство прогестерона препятствовать удлинению QT интервала и предотвращать развитие аритмий, связанных с врожденным или приобретенным синдромом

удлиненного интервала QT. Кроме того, противовоспалительные свойства гормона и его эффективность в предотвращении апоптоза диктуют необходимость дальнейших исследований и более глубокого изучения сердечно-сосудистых эффектов. В настоящее время не вызывает сомнения нейропротекторное действие гормона. Также отмечена тесная связь между метаболизмом и эффектами природного прогестерона и функционированием минералокортикоидных и глюкокортикоидных рецепторов.

Сегодня врачи общей практики, кардиологи и гинекологи все чаще сталкиваются с последствиями применения как различных гормональных средств синтетического и природного происхождения, так и антагонистов и модуляторов различных рецепторов к половым стероидам. Часть из них, например, различные схемы менопаузальной гормональной терапии, тестированы в клинических исследованиях, и эффекты их длительного применения на организм женщины достаточно хорошо описаны. В то же время в рамках вышеописанных физиологических эффектов прогестерона интересным является исследование воздействия антагонистов гормона, и прежде всего последствия для сердечно-сосудистой системы, нервной системы и поперечнополосатой мускулатуры.

В 80-х годах прошлого века был представлен первый антагонист рецепторов к прогестерону – мифепристон. Вскоре препарат одобрили для медицинского прерывания беременности в комбинации с мизопроустолом. Мифепристон имеет высокое сродство как к прогестероновым ( $K_d < 10M$ ), так и к глюкокортикоидным рецепторам ( $K_d < 10M$ ), таким образом оказывая двойное воздействие на ткани, содержащие эти рецепторы [61]. В 2012 году препарат был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration, FDA) США для лечения синдрома Иценко-Кушинга [23]. Ряд экспертов рассматривают его для лечения как медикаментозно обусловленного синдрома Иценко-Кушинга, так и связанного с аденомой надпочечников [15], что, безусловно, подтверждает способность препарата ингибировать продукцию или предотвращать биологические эффекты гормонов надпочечников. В Украине препарат используется как для медикаментозного прерывания маточной беременности, так и для терапии лейомиомы матки, действуя как геномным, так и негеномным путем. Геномные эффекты мифепристона реализуются через его связь с классическими мембранными рецепторами и рецепторами в цитозоле. В данном случае препарат взаимодействует с рецепторами к прогестерону, глюкокортикоидам и тестостерону. Негеномный путь включает активацию мембранных рецепторов и модулирование работы ионных каналов и описан для большинства стероидных гормонов. Точный механизм негеномного влияния прогестерона на организм не установлен, хотя наличие быстрого негеномного эффекта не вызывает сомнения. Именно с негеномными эффектами прогестерона *in vitro* связывают усиление сократимости кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток и влияние на возбудимость нейроцитов [23].

Отсутствие высокой селективности у мифепристона приводит к тому, что препарат связывается во всех тканях-мишенях с рецепторами как к прогестерону, так и тестостеро-

ну и кортизолу. В последнем случае может развиваться вторичная надпочечниковая недостаточность. Возможные побочные эффекты терапии мифепристомом целесообразно разделить на две большие группы: обусловленные неселективной блокадой рецепторов к прогестерону и кортизолу/кортизону (рис. 1А) и связанные с развитием вторичной надпочечниковой недостаточности (рис. 1Б) на фоне длительного приема мифепристона.

Влияние мифепристона на продукцию кортизола у людей упоминается в литературе на фоне длительного приема препарата и зависит от суточной дозы. Повышение уровня кортизола отмечается в дозе 50 мг/сутки [60]. В эксперименте на лабораторных животных показано, что первые пять дней терапии мифепристомом сопровождалась существенной супрессией выработки кортизола, после чего отмечалась гиперпродукция гормона [37].

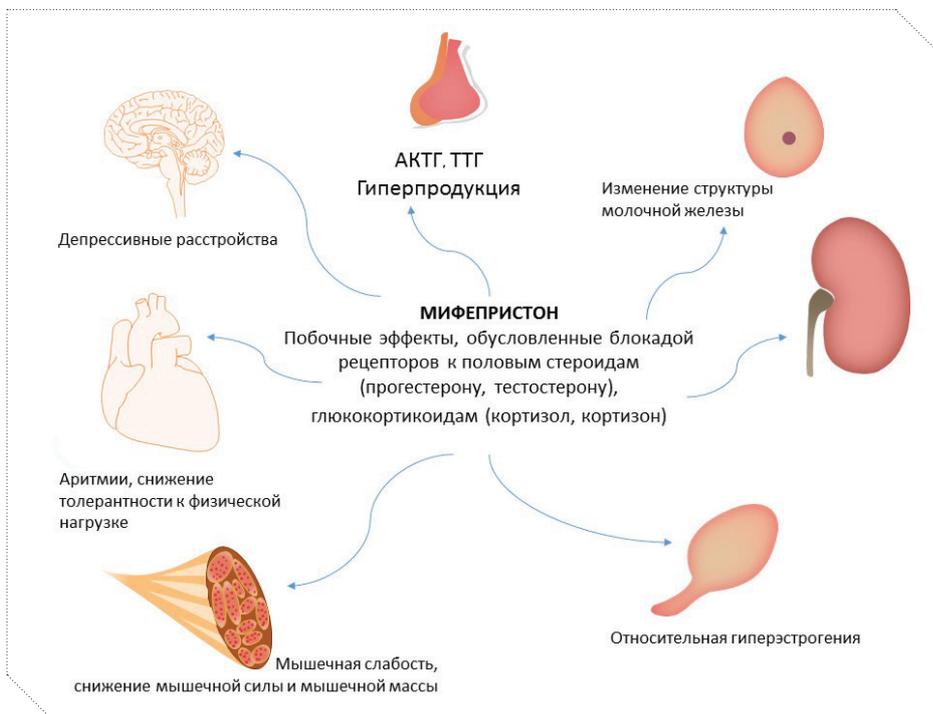
При исследовании применения мифепристона в комбинации с мизопроустолом в работе С.С. Shannon и коллег [52] показана безопасность использования данной комбинации, хотя при однократном приеме 54,7% женщин отмечали слабость, а 44,4% – головокружение. Безусловно, подобные побочные явления может вызвать само прерывание беременности. Вместе с тем авторы не исследуют, насколько подобные явления связаны с препаратом, тем более в литературе отсутствуют данные о том, с какой частотой встречаются подобные нежелательные явления при длительном приеме мифепристона [52].

Исследований, посвященных кардио-васкулярным эффектам мифепристона, достаточно мало, хотя препарат, вне сомнения, может влиять на работу сердечно-сосудистой системы. Одним из эффектов мифепристона, которые наблюдали в исследованиях *in vitro*, была острая вазорелаксация, которая наступала быстрее, чем введение прогестерона.

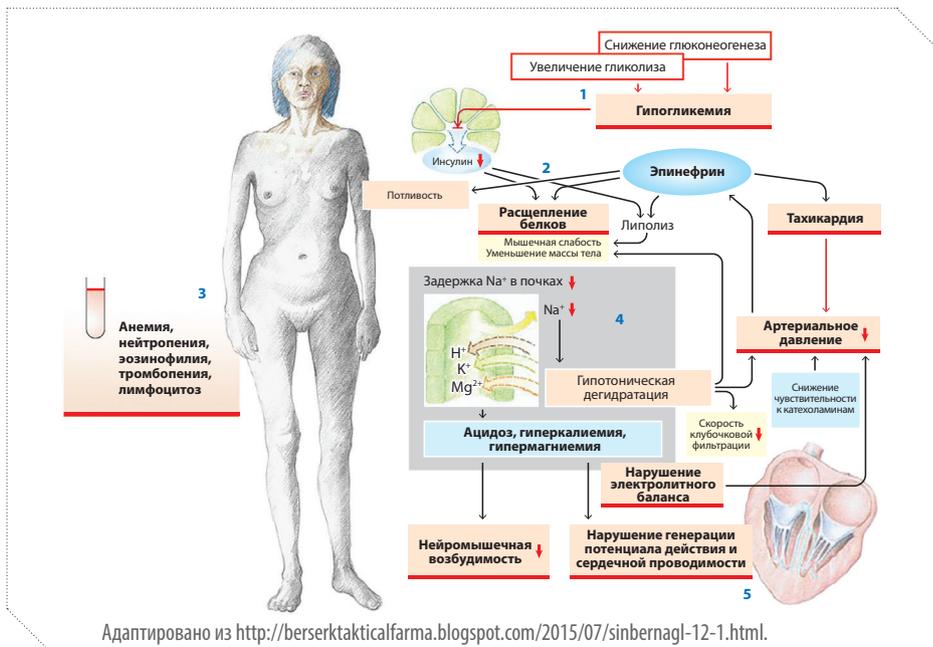
В настоящее время мифепристон, в соответствии с инструкцией, должен с осторожностью применяться у женщин с артериальной гипертензией, высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и не разрешен к применению у курящих женщин старше 35 лет. Кроме

того, у женщин с анемией он должен использоваться с предосторожностью. Безусловно, необходимо использовать различные подходы к оценке ССР в связи с применением этого препарата для прерывания беременности. В данном случае следует учитывать краткосрочность его применения и опасность любого прерывания бере-

менности у женщин с ССР. В случае длительного применения препарата (лечение лейомиомы матки) могут быть задействованы другие механизмы, не ограничивающиеся исключительно его негеномным быстрым эффектом. Изменения в сердечно-сосудистой системе, как и во всем организме женщины, будут продолжительными. В то



**Рисунок 1А.** Возможные эффекты мифепристона, обусловленные неселективной блокадой стероидных рецепторов к прогестерону и кортизолу  
АКТГ – адренокортикотропный гормон, ТТГ – тиреотропный гормон



**Рисунок 1Б.** Возможные эффекты мифепристона, обусловленные неселективной блокадой стероидных рецепторов к кортизолу, и симптомы вторичной надпочечниковой недостаточности, обусловленные его длительным приемом

же время отсутствуют клинические исследования, которые бы изучали долгосрочное влияние мифепристона на сердечно-сосудистую систему [5, 7, 21, 35], продолжительность большинства из них не превышает 3–6 месяцев. При этом, как уже отмечалось, геномные эффекты развиваются медленно и сохраняются достаточно длительное время. Одно из наиболее продолжительных исследований, проведенное S.H. Eisinger и коллегами на небольшом количестве пациентов, длилось 12 месяцев, было не заслепленным и не изучало изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [20]. Логично будет предположить, что препарат может нивелировать кардиопротекторное действие прогестерона на сердце и сосуды. Кроме того, важным повреждающим фактором для сердечно-сосудистой системы будет влияние на уровень кортизола и рецепторы к нему [16, 17, 31]. В модели на животных мифепристон повышал уровень кортизола, блокировал рецепторы к нему, но не предотвращал развитие индуцированных кортизолом аритмий и не уменьшал зону ишемии при инфаркте [11].

Учитывая отсутствие систематических данных о влиянии мифепристона на сердечно-сосудистую систему женщины, мы представляем два клинических наблюдения.

**Пациентка Г., 39 лет.** Получала мифепристон в дозе 50 мг для терапии лейомиомы матки в течение 17 дней. Обратилась с жалобами на частые ощущения перебоев в работе сердца, снижение работоспособности. Из анамнеза известно, что пациентка не курит, ранее заболеваний сердечно-сосудистой системы не отмечала. Наследственность отягощена – у матери гипертоническая болезнь с 45 лет. В анамнезе 1 беременность, 1 роды. Беременность протекала без осложнений. Появление жалоб связывает с началом терапии мифепристомом, четко указывает, что в те дни, когда пропустила прием препарата, перебоев в работе сердца не отмечалось.

В таблице 1 представлены результаты лабораторного исследования. При проведении УЗИ сердца не выявлено клинически значимых изменений: диаметр аорты – 2,1 см; левое предсердие – 3,2 см; правое предсердие – 2,5 см; правый желудочек – 2,8 см; конечный диастолический объем левого желудочка – 59 мл, конечный систолический объем левого желудочка – 19 мл; фракция выброса левого желудочка – 68%.

Показатели не отличались от нормальных значений, соответствующих женскому полу и возрасту пациентки. При проведении суточного мониторинга ЭКГ установлено: средняя ЧСС – 62 удара в минуту, максимальная ЧСС – 128 ударов в минуту (при физической нагрузке), минимальная – 49 ударов в минуту в ночное время (в 02:06). Зафиксировано 2571 желудочковых экстрасистол, исходящих из правого желудочка, из них 32 триплета, 139 тригемений. Отмечены эпизоды желудочковой парасистолии. Установлено 5 эпизодов наджелудочковой тахикардии. При этом, согласно формуле Bazett, удлинения QT интервала не наблюдалось. Паузы не зарегистрированы. Электрокардиографических признаков ишемии миокарда не выявлено (рис. 2 и 3).

С пациенткой и ее лечащим врачом проведена разъяснительная беседа насчет возможной связи между

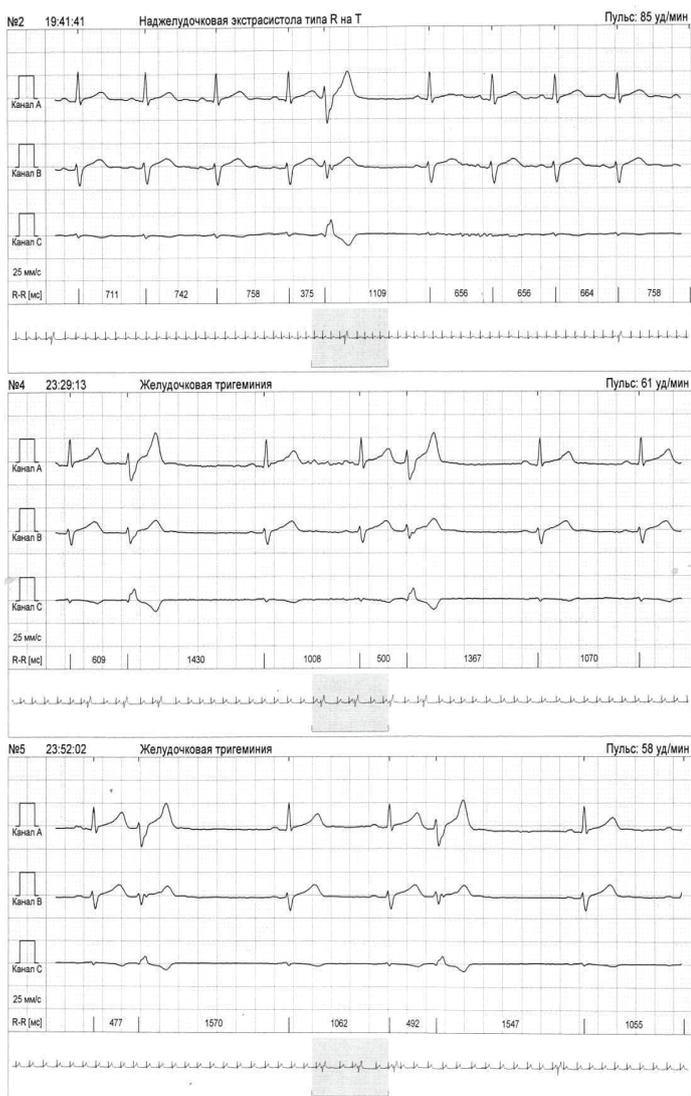
**Таблица 1. Результаты лабораторного исследования пациентки Г.**

Показатель	Значение	Референтные лабораторные значения
Лейкоциты	5,1 x 10 <sup>9</sup>	4,0–9,0 x 10 <sup>9</sup>
Лимфоциты	29,6%	19,0–37,0%
Моноциты	8,6%	3,0–11,0%
Гранулоциты	61,8%	47,0–72,0%
Эритроциты	4,75 x 10 <sup>12</sup>	4,0–5,0 x 10 <sup>12</sup>
Гемоглобин	156 г/л	130–160 г/л
Гематокрит	0,42	0,35–0,55
MCV	89,3 fl	80,0–100,0 fl
MCH	32,8 pg	26,0–34,0 pg
Тромбоциты	185 x 10 <sup>9</sup>	180–320 x 10 <sup>9</sup>
АСТ	25 Е/л	До 31 Е/л
АЛТ	23 Е/л	До 34 Е/л
Билирубин общий	19,1 мкмоль/л	До 21,0 мкмоль/л
Билирубин прямой	3,7 мкмоль/л	До 4,0 мкмоль/л
Глюкоза	4,71 ммоль/л	4,2–6,4 ммоль/л
Общий холестерин	5,47 ммоль/л	До 5,2 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	3,2 ммоль/л	До 3,5 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	1,72 ммоль/л	Более 1,5 ммоль/л
Креатинин	92 мкмоль/л	55–115 мкмоль/л

инициацией терапии мифепристомом и появлением аритмии, а также вероятных побочных эффектов антиаритмических препаратов. После прекращения терапии мифепристомом пациентка отметила отсутствие перебоев в работе сердца, повышение переносимости нагрузки. Рекомендовано рассмотреть альтернативные варианты лечения лейомиомы.

**Пациентка И., 42 года.** В связи с подготовкой к оперативному лечению лейомиомы матки был назначен мифепристон в дозе 50 мг. Обратилась с жалобами на перебои в работе сердца, периодически учащенную работу сердца, слабость, «частое снижение» артериального давления до 90/60 мм рт. ст. Появление жалоб связывает с началом терапии мифепристомом. Из анамнеза известно, что пациентка не курит. В возрасте 20 лет перенесла миокардит, медицинскую документацию предоставить не может, после миокардита еще 1 год «наблюдалась в поликлинике», какую-либо терапию в течение этого года наблюдения отрицает. У матери и отца – гипертоническая болезнь, отец перенес инфаркт миокарда в возрасте 48 лет. В анамнезе у пациентки 3 беременности – 2 родов, 1 искусственное прерывание беременности. Беременности протекали без особенностей, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы не отмечалось. Дочь пациентки страдает WPW-синдромом. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 2.

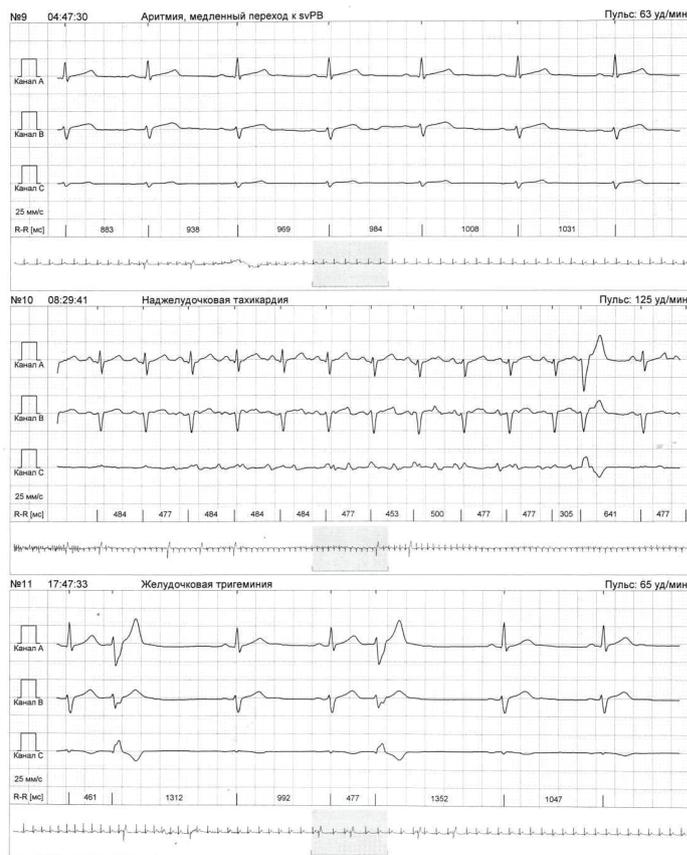
Выявлена железodefицитная анемия легкой степени тяжести. При УЗИ сердца размеры камер и клапаны сердца не изменены, зон гипокинезии миокарда не выявлено. Так, диаметр аорты – 2,7 см; левое предсердие – 3,4 x 3,5 см; правое предсердие – 3,0 см; правый желудочек – 2,7 см; конечный диастолический объем левого желудочка – 61 мл, конечный систолический объем левого желудочка – 22 мл; фракция выброса левого желудочка – 64%.



**Рисунок 2.** Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ пациентки Г., 39 лет: желудочковая экстрасистола типа R на T и эпизоды желудочковой тригеминии

Результаты суточного ЭКГ мониторинга (рис. 4): регулярный синусовый ритм, средняя ЧСС – 90 ударов в минуту, минимальная – 44 удара в минуту, в ночное время (в 04:35), максимальная ЧСС – 159 ударов в минуту. На фоне синусового ритма зафиксированы 274 суправентрикулярные экстрасистолы, из них 244 – единичны, 6 парных, 24 серии; 1371 желудочковых экстрасистол, все единичные, 6 эпизодов бигеминии, 12 тригеминии; электрокардиографически значимых изменений сегмента ST и пауз не выявлено.

Проведена беседа с лечащим врачом и пациенткой. Назначены препараты железа. Лечащим врачом-гинекологом принято решение продолжать терапию мифепристоном в прежней дозе. Пациентке рекомендован прием этацизина в дозе 25 мг 3 раза в сутки. На фоне антиаритмической терапии пациентка отметила улучшение состояния, уменьшение перебоев в работе сердца. При этом сохранялась общая слабость, несмотря на повышение уровня гемоглобина. На протяжении всего периода терапии мифепристоном (11 недель) пациентка продолжала получать этацизин. После прекращения терапии мифепристоном этацизин также был отменен, нарушения ритма более не рецидивировали.



**Рисунок 3.** Фрагмент суточного мониторинга ЭКГ пациентки Г., 39 лет: представлен эпизод наджелудочковой тахикардии

Итак, нами представлены два наблюдения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы при длительной терапии мифепристоном. Более подробно возможные побочные эффекты представлены в таблице 3.

Безусловно, данный обзор, как и вышеуказанные клинические случаи, имеет ряд ограничений. В теоретической

**Таблица 2.** Результаты лабораторного обследования пациентки И.

Показатель	Значение	Референтные лабораторные значения
Лейкоциты	4,9 x 10 <sup>9</sup>	4,0–9,0 x 10 <sup>9</sup>
Лимфоциты	34,2%	19,0–37,0%
Моноциты	7,3%	3,0–11,0%
Гранулоциты	58,5%	47,0–72,0%
Эритроциты	3,5 x 10 <sup>12</sup>	4,0–5,0 x 10 <sup>12</sup>
Гемоглобин	115 г/л	130–160 г/л
Гематокрит	0,46	0,35–0,55
МСV	79,3 fl	80,0–100,0 fl
МСН	27,9 pg	26,0–34,0 pg
Тромбоциты	220x10 <sup>9</sup>	180–320 x 10 <sup>9</sup>
АСТ	21 Е/л	До 31 Е/л
АЛТ	22 Е/л	До 34 Е/л
Билирубин общий	17,3 мкмоль/л	До 21,0 мкмоль/л
Билирубин прямой	3,5 мкмоль/л	До 4,0 мкмоль/л
Глюкоза	4,33 ммоль/л	4,2–6,4 ммоль/л
Общий холестерин	4,3 ммоль/л	До 5,2 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	2,5 ммоль/л	До 3,5 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	1,8 ммоль/л	Более 1,5 ммоль/л
Креатинин	81 мкмоль/л	55–115 мкмоль/л



**Рисунок 4.** Фрагмент суточного моніторинга ЕКГ пацієнтки І., 42 года: представлені фрагменти желудочковой бигеминии и тригеминии

части прежде всего представлены данные, касающиеся эффектов эндогенного или природного прогестерона. Синтетические аналоги гормона могут иметь иные механизмы влияния на сердечно-сосудистую и нервную систему, а так-

же мышечную ткань. Следует также учитывать, что влияние гормона будет обусловлено изначальным наличием/отсутствием патологии сердечно-сосудистой системы.

## ВЫВОД

Таким образом, прогестерон и рецепторы к нему в качестве мишени для воздействия все больше привлекает внимание не только гинекологов и эндокринологов, но и терапевтов, кардиологов, неврологов, специалистов по спортивной медицине. Учитывая тенденцию современной медицины к органосохраняющим методам лечения, мы можем чаще сталкиваться с достаточно новыми, не описанными ранее побочными эффектами от применения гормональных препаратов и антагонистов стероидных рецепторов. Согласно данному обзору литературы и описанным клиническим случаям, безусловно, следует обратить внимание на проведение дополнительных исследований, демонстрирующих безопасность длительного применения антагонистов стероидных рецепторов (мифепристон, 50 мг). При этом необходимо учитывать не только показатели воздействия на патологию репродуктивной системы, но и подтверждение возможности их длительного приема для других органов и систем, принимая во внимание репродуктивный возраст основного числа пациенток.

**Таблица 3.** Побочные эффекты мифепристона при длительном применении [60]

Рецептор	Доза в сутки	Потенциальные побочные эффекты
Рецепторы к прогестерону	> 5 мг	Аменорея
	> 10 мг	Гиперплазия эндометрия
Рецепторы к глюкокортикоидам	> 50 мг	Повышение уровня кортизола, АКГГ, тестостерона, секретируемого надпочечниками
	> 100–200 мг	Легкая/умеренная усталость, тошнота
	> 200–400 мг	Недостаточность надпочечников (тяжелая тошнота, усталость и другие симптомы)
	> 200 мг	Гинекомастия (в связи с повышенным уровнем эстрогенов, синтезируемых из тестостерона)
	> 200 мг (отдельные случаи)	Гипогликемия (из-за активации минералокортикоидных рецепторов кортизолом)
	> 400 мг (отдельные случаи)	Гипотиреоз
Рецепторы к тестостерону	> 200 мг	Гинекомастия, снижение либидо

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ablewska, U., Jankowski, K., Rzewuska, E., et al. "A levels of endogenous gonadal hormones and their relationship with selected coronary artery disease risk factors among young women post myocardial infarction." *Acta Biochim Pol* 58.3 (2011): 385–9.
- Arbo, B.D., Bennetti, F., Ribeiro, M.F. "Astrocytes as a target for neuroprotection: Modulation by progesterone and dehydroepiandrosterone." *Prog Neurobiol* 144 (2016): 27–47. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.010
- Archer, D.F. "Drospirenon and estradiol: a new option for the postmenopausal women." *Climacteric* 10.1 (2007): 3–10.
- Armanini, D., Bordin, L., Donà, G., et al. "Polycystic ovary syndrome: Implications of measurement of plasma aldosterone, renin activity and progesterone." *Steroids* 77.6 (2012): 655–8.
- Bagaria, M., Suneja, A, Vaid, N.B., et al. "Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 49.1 (2009): 77–83. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x
- Barsheshet, A., Dotsenko, O., Goldenberg, I. "Genotype-specific risk stratification and management of patients with long QT syndrome." *Ann Noninvasive Electrocardiol* 18.6 (2013): 499–509. DOI: 10.1111/anec.12117
- Benagiano, G., Bastianelli, C., Farris, M., Brosens, I. "Selective progesterone receptor modulators: an update." *Expert Opin Pharmacother* 15.10 (2014): 1403–15. DOI: 10.1517/14656566.2014.914494
- Boschitsch, E., Mayerhofer, S., Magometschnigg, D. "Hypertension in women: the role of progesterone and aldosterone." *Climacteric* 13.4 (2010): 307–13.
- Brown, M.S., Ho, Y.K., Goldstein, J.L. "The cholesteryl ester cycle in macrophage foam cells. Continual hydrolysis and re-esterification of cytoplasmic cholesteryl esters." *J Biol Chem* 255.19 (1980): 9344–52.
- Butler, J.D., Blanchette-Mackie, J., Goldin, E., et al. "Progesterone blocks cholesterol translocation from lysosomes." *J Biol Chem* 267.33 (1992): 23797–805.
- Chai, W., Hofland, J., Jansen, P.M., et al. "Steroidogenesis vs. steroid uptake in the heart: do corticosteroids mediate effects via cardiac mineralocorticoid receptors?" *J Hypertens* 28.5 (2010): 1044–53. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328335c381
- Cheng, J., Su, D., Ma, X., Li, H. "Concurrent supplement of estradiol and progesterone reduces the cardiac sensitivity to D,L-sotalolol-induced arrhythmias in ovariectomized rabbits." *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 17.2 (2012): 208–14. DOI: 10.1177/1074248411418972
- Cheng, J., Zhang, J., Ma, X., Su, D. "Frequency-dependent acceleration of cardiac repolarization by progesterone underlying its cardiac protection against drug-induced proarrhythmic effects in female rabbits." *Eur J Pharmacol* 689.13 (2012): 172–8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.05.052
- Cheng, W., Lau, O.D., Abumrad, N.A. "Two antiatherogenic effects of progesterone on human macrophages; inhibition of cholesteryl ester synthesis and block of its enhancement by glucocorticoids." *J Clin Endocrinol Metab* 84.1 (1999): 265–71.

15. Ciato, D., Mumbach, A.G., Paez-Pereda, M., Stalla, G.K. "Currently used and investigational drugs for Cushing's disease." *Expert Opin Investig Drugs* 26.1 (2017): 75–84. DOI: 10.1080/13543784.2017.1266338
16. Cohan, P. "Mifepristone Accelerates HPA Axis Recovery in Secondary Adrenal Insufficiency." *Case Rep Endocrinol* (2016): 4709597. DOI: 10.1155/2016/4709597
17. Creemers, S.G., Hofland, L.J., Lamberts, S.W., Feelders, R.A. "Cushing's syndrome: an update on current pharmacotherapy and future directions." *Expert Opin Pharmacother* 16.12 (2015): 1829–44. DOI: 10.1517/14656566.2015.1061995
18. Day, D.S., Gozansky, W.S., Bell, C., Kohrt, W.M. "Acute sex hormone suppression reduces skeletal muscle sympathetic nerve activity." *Clin Auton Res* 21.5 (2011): 339–45. DOI: 10.1007/s10286-011-0127-5
19. Dhote, V.V., Balaraman, R. "Gender specific effect of progesterone on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats." *Life Sci* 81.3 (2007): 188–97.
20. Eisinger, S.H., Bonfiglio, T., Fiscella, K., et al. "Twelve-month safety and efficacy of low-dose mifepristone for uterine myomas." *J Minim Invasive Gynecol* 12.3 (2005): 227–33.
21. Eisinger, S.H., Meldrum, S., Fiscella, K., et al. "Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata." *Obstet Gynecol* 101.2 (2003): 243–50.
22. Ekenros, L., Papoutsis, Z., Fridén, C., et al. "Expression of sex steroid hormone receptors in human skeletal muscle during the menstrual cycle." *Acta Physiol (Oxf)* (2016). DOI: 10.1111/apha.12757
23. Feiteiro, J., Mariana, M., Verde, I., Cairrao, E. "Genomic and Nongenomic Effects of Mifepristone at the Cardiovascular Level: A Review." *Reprod Sci* (2016). PII: 1933719116671002
24. Funder, J.W. "Why are mineralocorticoid receptors so nonselective?" *Curr Hypertens Rep* 9.2 (2007): 112–216.
25. Gaignard, P., Fréchu, M., Schumacher, M., et al. "Progesterone reduces brain mitochondrial dysfunction after transient focal ischemia in male and female mice." *J Cereb Blood Flow Metab* 36.3 (2016): 562–8. DOI: 10.1177/0271678X15610338
26. Genazzani, A.R., Mannella, P., Simoncini, T. "Drosperinone and its antialdosterone properties." *Climacteric* 10.1 (2007): 11–18.
27. Gibson, C.L., Bath P.M. "Feasibility of progesterone treatment for ischaemic stroke." *J Cereb Blood Flow Metab* 36.3 (2016): 487–91. DOI: 10.1177/0271678X15616782
28. Girdler, S.S., Klatzkin, R. "Neurosteroids in the context of stress: implications for depressive disorders." *Pharmacol Ther* 116.1 (2007): 125–39. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.05.006
29. Guennoun, R., Labombarda, F., Gonzalez Deniselle, M.C., et al. "Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: response to injury and implication for neuroprotection." *J Steroid Biochem Mol Biol* 146 (2015): 48–61. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.001
30. Herzog, R., Zendedel, A., Lammerding, L., et al. "Impact of 17beta-estradiol and progesterone on inflammatory and apoptotic microRNA expression after ischemia in a rat model." *J Steroid Biochem Mol Biol* (2016). DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.018
31. Howland, R.H. "Mifepristone as a therapeutic agent in psychiatry." *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 51.6 (2013): 11–4.
32. Ingegno, M.D., Money, S.R., Thelmo, W., et al. "Progesterone receptors in the human heart and great vessels." *Lab Invest* 59.3 (1988): 353–6.
33. Jiang, C., Zuo, F., Wang, Y., et al. "Progesterone Changes VEGF and BDNF Expression and Promotes Neurogenesis After Ischemic Stroke." *Mol Neurobiol* (2016). DOI: 10.1007/s12035-015-9651-y
34. Kadish, A.H., Greenland, P., Limacher, M.C., et al. "Estrogen and progestin use and the QT interval in postmenopausal women." *Ann Noninvasive Electrocardiol* 9.4 (2004): 366–74.
35. Kapur, A., Angomchanu, R., Dey, M. "Efficacy of Use of Long-Term, Low-Dose Mifepristone for the Treatment of Fibroids." *J Obstet Gynaecol India* 66.1 (2016): 494–8. DOI: 10.1007/s13224-016-0861-7
36. Kuebler, J.F., Jarrar, D., Bland, K., et al. "Progesterone administration after trauma and hemorrhagic shock improves cardiovascular responses." *Crit Care Med* 31.6 (2003): 1786–93.
37. Kuznetsova, N.V., Palchikova, N.A., Selyatinskaya, V.G., Kuzminova, O.I. "Effect of Mifepristone on Corticosteroid Production in Vitro by Adrenal Glands of Rats with Streptozotocin Diabetes." *Bull Exp Biol Med* 162.3 (2017): 327–30. DOI: 10.1007/s10517-017-3607-3
38. Lobo, R.A., Davis, S.R., de Villiers, T.J., et al. "Prevention of diseases after menopause." *Climacteric* 17.5 (2014): 540–56.
39. Losert, W., Casals-Stenzel, J., Buse, M. "Progesterone with antiminerocorticoid activity." *Arzneimittelforschung* 35.2 (1985): 459–71.
40. Metherall, J.E., Waugh, K., Li, H. "Progesterone inhibits cholesterol biosynthesis in cultured cells. Accumulation of cholesterol precursors." *J Biol Chem* 271.5 (1996): 2627–33.
41. Minshall, R.D., Pavcnik, D., Browne, D.L., Hermsmeyer, K. "Nongenomic vasodilator action of progesterone on primate coronary arteries." *J Appl Physiol* 92.2 (2002): 701–8.
42. Morrissy, S., Xu, B., Aguilar, D., et al. "Inhibition of Apoptosis by Progesterone in Cardiomyocytes." *Aging Cell* 9.5 (2010): 799–809.
43. Nakagawa, M., Ooie, T., Takahashi, N., et al. "Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics." *Pacing Clin Electrophysiol* 29.6 (2006): 607–13.
44. Nakamura, H., Kurokawa, J., Bai, C.X., et al. "Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: an in vitro patch-clamp and computational modeling study." *Circulation* 116.25 (2007): 2913–22.
45. Odening, K.E., Choi, B.R., Liu, G.X., et al. "Estradiol promotes sudden cardiac death in transgenic long QT type 2 rabbits while progesterone is protective." *Heart Rhythm* 9.5 (2012): 823–32. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.01.009
46. Oelkers, W. "Drospirenone – a new progestogen with antiminerocorticoid activity, resembling natural progesterone." *Eur J Contracept Reprod Health Care* 5.3 (2000): 17–24.
47. Perez-Alvarez, M.J., Wandosell, F. "Stroke and Neuroinflammation: Role of Sexual Hormones." *Curr Pharm Des* 22.10 (2016): 1334–49.
48. Riad, F.S., Davis, A.M., Moranville, M.P., Beshai, J.F. "Drug-Induced QTc Prolongation." *Am J Cardiol* 119.2 (2017): 280–3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.09.041
49. Rodriguez, I., Kilborn, M.J., Liu, X.K., et al. "Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle." *JAMA* 285.10 (2000): 1322–6.
50. Rudolph, L.M., Cornil, C.A., Mittelman-Smith, M.A., et al. "Actions of Steroids: New Neurotransmitters." *J Neurosci* 36.45 (2016): 11449–58.
51. Salem, J.E., Alexandre, J., Bachelot, A., Funck-Brentano, C. "Influence of steroid hormones on ventricular repolarization." *Pharmacol Ther* (2016). DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.07.005
52. Shannon, C.S., Winikoff, B., Hausknecht, R., et al. "Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen." *Obstet Gynecol* 105.2 (2005): 345–51.
53. Smith, G.I., Yoshino, J., Reeds, D.N., et al. "Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women." *J Clin Endocrinol Metab* 99.1 (2014): 256–65. DOI: 10.1210/jc.2013-2835
54. Stein, D.G. "Embracing failure: What the Phase III progesterone studies can teach about TBI clinical trials." *Brain Inj* 29.11 (2015): 1259–72.
55. Wenner, M.M., Stachenfeld, N.S. "Blood pressure and water regulation: understanding sex hormone effects within and between men and women." *J Physiol* 590.23 (2012): 5949–61.
56. Wittnich, C., Tan, L., Wallen, J., Belanger, M. "Sex differences in myocardial metabolism and cardiac function: an emerging concept." *Pflugers Arch* 465.5 (2013): 719–29. DOI: 10.1007/s00424-013-1232-1
57. Xiao, Z.L., Cao, W., Biancani, P., Behar, J. "Nongenomic effects of progesterone on the contraction of muscle cells from the guinea pig colon." *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290.5 (2006): G1008–15.
58. Yang, X., Zhang, W., Chen, Y., et al. "Activation of Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) and CD36 Protein Expression: the dual pathophysiological roles of progesterone." *Biol Chem* 291.29 (2016): 15108–18. DOI: 10.1074/jbc.M116.726737
59. Yousef, S., Atif, F., Sayeed, I., et al. "Neuroprotection by progesterone after transient cerebral ischemia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats." *Horm Behav* 84 (2016): 29–40. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2016.06.002
60. Johanssen, S., Allolio, B. "Mifepristone (RU 486) in Cushing's syndrome." *Eur J Endocrinol* 157.5 (2007): 561–9.
61. Cadepond, F., Ulmann, A., Baulieu, E.E. "RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses." *Annu Rev Med* 48 (1997): 129–56.

## ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОГЕСТЕРОНА И АНТАГОНИСТА ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ МИФЕПРИСТОНА

## Обзор литературы

**А.С. Исаева**, д. мед. н., руководитель отдела комплексного снижения риска хронических неинфекционных заболеваний ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины»

В статье представлен анализ данных литературы о влиянии прогестерона на функционирование сердечно-сосудистой, костно-мышечной, нервной системы. Обсуждаются возможные эффекты ингибирования активности прогестерона. Показано, что в физиологических концентрациях прогестерон обладает кардиопротекторным эффектом, замедляет апоптоз кардиомиоцитов, может значительно влиять на процессы реполяризации в миокарде, обмен липидов, синтез оксида азота. Продемонстрировано, что прогестерон может способствовать укорочению интервала QT, тогда как удлинение данного интервала ассоциировано с риском развития аритмий.

Кроме того, приведены данные о влиянии прогестерона на центральную нервную систему, обсуждается способность гормона регулировать поведение человека, а также его влияние на риск развития депрессии и когнитивных нарушений. Обсуждаются протекторные эффекты прогестерона при мозговом инсульте.

Приведены данные о влиянии неселективного блокатора рецепторов к прогестерону – мифепристона. Анализ данных лабораторных и клинических исследований позволяет утверждать, что препарат взаимодействует с рецепторами как к прогестерону, так и к глюкокортикоидам и в меньшей степени к тестостерону. Представленные данные показали недостаточную изученную безопасность при длительном применении мифепристона, продолжительность большинства клинических исследований не превышает 6-ти месяцев и чаще представлена в дозе 5–10 мг в сутки. Представлены два клинических случая развития аритмии у женщин, получавших длительную терапию мифепристоном в дозе 50 мг в связи с лейомиомой матки. В обоих случаях развитие аритмии пациентки связывают с началом терапии мифепристоном.

Безусловно, статья имеет ряд ограничений. В теоретической части приведены данные, касающиеся только эндогенного или природного прогестерона. При этом синтетические аналоги могут оказывать совершенно иное воздействие на сердечно-сосудистую систему и обмен холестерина. Имеющиеся в литературе сведения о безопасности длительного применения мифепристона требуют проведения дополнительных клинических исследований с оценкой влияния препарата на сердечно-сосудистую, костно-мышечную и нервную систему.

**Ключевые слова:** прогестерон, мифепристон, сердечно-сосудистая система, аритмии.

## ЗАГАЛЬНОСОМАТИЧНІ ЕФЕКТИ ПРОГЕСТЕРОНУ ТА АНТАГОНИСТА ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ МІФЕПРИСТОНА

## Огляд літератури

**Г.С. Ісаєва**, д. мед. н., керівник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малой НАМН України»

У статті представлено аналіз даних літератури щодо впливу прогестерона на функціонування серцево-судинної, кістково-м'язової, нервової систем. Обговорюються можливі ефекти інгібування активності прогестерону. Показано, що у фізіологічних концентраціях прогестерон має кардіопротекторний ефект, уповільнює апоптоз кардіомиоцитів, може значно впливати на процеси реполяризації в міокарді, обмін ліпідів, синтез оксиду азоту. Продемонстровано, що прогестерон може сприяти скороченню інтервалу QT, тоді як подовження даного інтервалу асоційоване з ризиком розвитку аритмій.

Крім того, у статті наведено дані про вплив прогестерона на центральну нервову систему, обговорюється здатність гормону регулювати поведінку людини, а також його вплив на ризик розвитку депресії і когнітивних порушень. Обговорюються протекторні ефекти прогестерону при мозковому інсульті.

Наведено дані щодо безпеки використання неселективного блокатора рецепторів до прогестерону – міфепристона. Аналіз даних лабораторних та клінічних досліджень дозволяє стверджувати, що препарат взаємодіє з рецепторами як до прогестерону, так і до глюкокортикоїдів, та меншою мірою до тестостерону. Наведені дані показали недостатню вивченість безпеки при тривалому застосуванні міфепристона, продовжуваність більшості клінічних досліджень не перевищує 6 місяців і частіше представлена в дозі 5–10 мг на добу. Наведено два клінічні випадки розвитку аритмії в жінок, які отримували тривалу терапію міфепристоном у зв'язку з лейомиомою матки. В обох випадках розвиток аритмії пацієнтки пов'язують з початком терапії міфепристоном.

Безумовно, стаття має низку обмежень. Дані, які наведені у теоретичній частині, стосуються тільки ендогенного або природного прогестерону. При цьому синтетичні аналоги можуть чинити зовсім іншу дію на серцево-судинну систему і обмін холестерину. Наявні в літературі відомості про безпеку тривалого застосування міфепристона вимагають проведення додаткових клінічних досліджень, де б оцінювався вплив препарату на серцево-судинну, кістково-м'язову і нервову систему.

**Ключові слова:** прогестерон, міфепристон, серцево-судинна система, аритмія.

## NON-REPRODUCTIVE SYSTEM EFFECTS OF PROGESTERONE AND ITS NON-SELECTIVE ANTAGONISTS MIFEPRISTONE

## The literature review

**G.S. Isayeva**, MD, Head of the Non-Communicable Chronic Diseases Prevention Department, GI "National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of the NAMS of Ukraine"

Analysis of the data of progesterone effect on cardiovascular system, bone and muscle function, and nervous system were presented in the paper. Possible effects of progesterone activity inhibition are discussed. Physiological progesterone concentration characterized by its protective effect on cardiovascular system. It was demonstrated in the literature that progesterone significantly influence repolarization process in cardiomyocytes and shorten QT interval. At the same time QT-interval prolongation is a strong marker of the risk of arrhythmia.

Also, the hormone decreases apoptosis of cardiomyocytes and increase NO production. Different effects of progesterone on lipid metabolism are described in the paper. Data concerning progesterone influence on central nervous system and its ability to regulate human behavior and influence on the risk of depression and cognitive disorders are given in this review. Progesterone protection effects in patient survived stork are known now. Anabolic effect of the hormone and its ability to increase muscle mass are highly important to maintain women health.

Analysis of the data of both branch and clinical studies suggests that the drug interacts with the progesterone receptor and glucocorticoid and less with the androgen receptors (to testosterone). The data showed lack evidence of safety profile for long-term use of mifepristone, the duration of most clinical trials do not exceed 6 months, and more often presented in a dose of 5–10 mg per day. Also, two clinical cases of arrhythmia onset during long-term therapy with mifepristone due to leiomyoma are given to illustrate possible side effects. Without a doubt, scientific data about the safety of long-term use of mifepristone demonstrate the necessity of randomized clinical trials to study possible side effects of the drug on cardiovascular system, bone, muscles and nerves system as well as its metabolic effects.

**Keywords:** progesterone, mifepristone, cardiovascular system, arrhythmia.